

$^{68}\text{Ga}\text{-SSA}/^{18}\text{F}\text{-FDG}$ PET/CT 联合显像在神经内分泌肿瘤诊治中的应用价值

赵帅 程超 左长京

海军军医大学附属长海医院核医学科, 上海 200433

通信作者: 左长京, Email: changjing.zuo@qq.com

【摘要】 神经内分泌肿瘤(NEN)是起源于神经内分泌细胞或肽能神经元的一类肿瘤,可原发于全身多种脏器。NEN 病理异质性大,患者预后差异大。常规影像学检查及病理学活组织检查对该病有重要意义,但均存在一定的局限性。NEN 细胞常高度表达生长抑素受体(SSTR),且部分 NEN 因有高度增殖活性而表现出较高的葡萄糖代谢活性,这为核医学 SSTR 显像及葡萄糖代谢显像提供了分子基础。 ^{68}Ga -生长抑素类似物(SSA)/ ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 联合显像可从受体表达及糖代谢活性方面综合评估 NEN 生物学特性,为 NEN 的病灶筛查、分级分期、治疗选择、疗效监测及预后判断等提供有效信息。该文总结了上述联合显像应用于 NEN 诊治的研究现状。

【关键词】 神经内分泌肿瘤;生长抑素;镓放射性同位素;正电子发射断层显像术;体层摄影术,发射型计算机;脱氧葡萄糖;发展趋势

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.012

The clinical value of combined $^{68}\text{Ga}\text{-SSA}/^{18}\text{F}\text{-FDG}$ PET/CT imaging in neuroendocrine neoplasms

Zhao Shuai, Cheng Chao, Zuo Changjing

Department of Nuclear Medicine, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Zuo Changjing, Email: changjing.zuo@qq.com

【Abstract】 Neuroendocrine neoplasms (NEN) are tumors that originate from neuroendocrine cells or peptidergic neurons. NEN can be found in a variety of organs with high heterogeneity in pathology and large difference in prognosis. Conventional imaging methods and pathological biopsy have important roles in the diagnosis of NEN, while both of them have limitations. Most NEN cells highly express several peptide receptors, especially somatostatin receptors (SSTR). Moreover, some of them have high glycolysis activity because of high proliferative activity. ^{68}Ga -somatostatin analogs ($^{68}\text{Ga}\text{-SSA}$) combined with ^{18}F -fluorodeoxyglucose ($^{18}\text{F}\text{-FDG}$) PET/CT imaging can comprehensively evaluate both the expression of SSTR and the activity of glycolysis in NEN, providing effective information for diagnosis, treatment, monitoring and prognosis. This review summarizes the current studies of combined $^{68}\text{Ga}\text{-SSA}/^{18}\text{F}\text{-FDG}$ PET/CT imaging in patients with NEN.

【Key words】 Neuroendocrine tumors; Somatostatin; Gallium radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose; Trends

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.012

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NEN)泛指起源于神经内分泌细胞或肽能神经元的一类肿瘤,包括胰腺 NEN(pancreatic NEN, pNEN)、胃肠道 NEN(gastrointestinal NEN, GI-NEN)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)、嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytoma/paraganglioma, PCC/PGL)以及各部位的类癌等^[1]。国外文献报道 NEN 原发灶部位以胃肠道及肺多见^[2];国内尚缺乏系统性的大规模统计数据,一般认为以胰腺原发多见^[3]。美国国立癌症研究所监测、流行病学和结局(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库显示,1973 至 2012 年 NEN 的发病率由 1.09/10 万升高至 6.98/10 万^[2],比多数肿瘤的增加更为迅速,这可能与环境改变、诊断技术进步及肿瘤筛查受到重视等有关。

NEN 细胞表面常表达独特的激素类物质受体或具有独特的氨基酸代谢途径,部分 NEN 还因有高增殖能力而表现

出高糖酵解活性,为核医学功能显像提供了分子基础。目前,多种核医学显像剂已用于临床或进入临床试验,并显示出良好的应用价值。不同显像剂的联合应用,一方面可直观反映显像剂间诊断效能差异,另一方面可探查全身病灶并反映病灶相关生物学特性,为 NEN 分级分期、穿刺引导、治疗选择、预后判断等提供更多有效信息^[4]。其中, ^{68}Ga -生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSA)/ ^{18}F -脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET/CT 联合显像(简称联合显像),可分别从生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)表达水平与葡萄糖代谢水平反映肿瘤的生物分子生物学特点,具有良好的应用价值。本文对目前 SSA 与 FDG 联合显像在 NEN 中应用价值的研究作一综述。

一、SSA 与 FDG 显像原理

生长抑素(somatostatin, SST)为内源性多肽类激素,可与细胞表面特异性 SSTR 结合,从而发挥广泛的生理作用。目前

共发现 5 种 SSTR 亚型(SSTR 1~5 型);80%~100%的 NEN 高度表达 SSTR,以 2 型表达最多,其次为 1 型和 5 型^[5],且研究表明,SSTR 2 的表达与 NEN 患者的临床预后有关^[6]。由于内源性 SST 半衰期短,代谢稳定性差,核医学显像及治疗主要使用人工合成的 SSA。近年来,⁶⁸Ga-SSA PET/CT 显像因显像剂半衰期适宜、制备简便且受体亲和力高,PET/CT 空间分辨率好且可进行半定量分析等优势,逐步取代了早期使用的¹¹¹In-喷曲肽 SPECT 显像等,成为 SSTR 显像的优选方法^[7-8]。目前常用的 SSA 主要有酪氨酸³-奥曲肽(Tyr³-octreotide, TOC)、1-萘丙氨酸³-奥曲肽(1-Nal³-octreotide, NOC)和 D-苯丙氨酸¹-酪氨酸³-苏氨酸⁸-奥曲肽(D-Phe¹-Tyr³-Thr⁸-octreotide, TATE),可各自与螯合剂 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)相连,再通过后者与⁶⁸Ga 螯合,形成⁶⁸Ga-DOTA-TOC、⁶⁸Ga-DOTA-NOC 及⁶⁸Ga-DOTA-TATE 3 种常用⁶⁸Ga-SSA 显像剂^[9]。这些显像剂可特异地结合细胞表面的 SSTR,对于 SSTR 高表达的 NEN 病灶显像有独特的优势;对于少部分 SSTR 表达较低或不表达的病灶,显像效果则欠佳。三者对 SSTR 各亚型亲和力有所不同,但从临床角度考虑,其对 NEN 的诊断效能基本相似^[10]。

¹⁸F-FDG 是目前应用广泛的 PET/CT 显像剂。多数肿瘤组织具有糖酵解活性增高的特点,因此可用¹⁸F-FDG 对葡萄糖代谢旺盛的肿瘤组织显像。Koukouraki 等^[11]对 15 例 NEN 进行了病灶⁶⁸Ga-DOTA-TOC 及¹⁸F-FDG 摄取的药物代谢动力学参数分析,结果示受体亲和力是影响⁶⁸Ga-DOTA-TOC 摄取的主要因素,而局部血流供应情况则是影响¹⁸F-FDG 摄取的主要因素(可能因为 NEN 大多分化良好、糖代谢水平较低)。

二、SSA 与 FDG 联合显像的总体诊断效能

目前的联合显像研究中,从病例角度分析,⁶⁸Ga-SSA 与¹⁸F-FDG PET/CT 对 NEN 的灵敏度分别为 63%~100%和 31%~77.8%,同研究中 2 种显像方法灵敏度差值为-11.7%~69%^[12-21];从病灶角度分析,两者灵敏度分别为 61.4%~100%和 25.7%~91.4%,同研究中灵敏度差值为 3.3%~68.5%^[12-14,22-25]。大多数研究提示⁶⁸Ga-SSA 较¹⁸F-FDG 在 NEN 病灶检出方面更有效;部分研究还证实,联合显像对 NEN 的诊断灵敏度高于单一显像剂显像,可更准确地进行 NEN 分期及肿瘤负荷评估,体现出联合显像的优势^[12,20-21]。

NEN 病灶具有显著的异质性,同病例不同病灶可出现不同的联合显像结果^[26];即使同一病灶,病灶内的不同部分 2 种显像剂的摄取程度也可完全不同^[27]。这也体现了联合显像对全身病灶非侵入探查的优越性,在获得分子病理学代谢图的同时,可指导活组织检查(简称活检)取材,以获得准确的病理分级信息^[12]。

三、SSA 与 FDG 联合显像与 NEN 病理分级的关系

以往的 WHO 病理分型依据高倍视野(high-power field, HPF)下 NEN 细胞核分裂象及增殖细胞核抗原 Ki-67 指数,将其分为 G1、G2 级的神经内分泌瘤[neuroendocrine tumor, NET;G1 NET:<2 个核分裂象/10 HPF 且 Ki-67<3%;G2 NET:2~20 个核分裂象/10 HPF 或 Ki-67 为 3%~20%]与 G3 级的神经内分泌癌[neuroendocrine cancer, NEC;>20 个核分裂象/10 HPF 或 Ki-67>20%]^[28-29]。WHO 2017 年内分泌器官

肿瘤分类^[30]及 2018 年神经内分泌肿瘤常用分类方法的专家组共识^[1]在上述基础上,依据肿瘤细胞分化良好与否,进一步将 pNEN 分为 G1~G3 级 NET 和 NEC,特别是将分化良好的 G3 级 NET 和分化差的 NEC 进行了区分。NEN 病理分级与患者预后关系密切且影响治疗决策,准确判断 NEN 病理分级具有重要意义^[31-32]。分化良好的 G1、G2 级 NET 多表现为⁶⁸Ga-SSA 摄取高而¹⁸F-FDG 摄取相对较低,考虑这与分化良好肿瘤的受体表达程度高,而增殖水平及代谢活性较低有关^[33-34];G3 级 NET 与 NEC 则多表现为¹⁸F-FDG 摄取高而⁶⁸Ga-SSA 摄取相对较低,这可能与 NEN 去分化后 SSTR 表达降低,但增殖活跃引起糖代谢增高有关^[35-36]。

Kayani 等^[15]对肺 NEN 的研究显示,典型肺类癌病灶均表现为⁶⁸Ga-DOTA-TATE 高摄取,其中部分病灶对¹⁸F-FDG 不摄取或仅轻度摄取,且在支气管内病灶伴远段肺萎陷及炎症反应时行⁶⁸Ga-DOTA-TATE 显像更利于鉴别出病灶。2 种显像剂在 PCC/PGL 的诊断中均显示出较高的灵敏度^[24],大部分肿瘤⁶⁸Ga-DOTA-TATE 显像的最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})更高,而临床进展期病例的¹⁸F-FDG SUV_{max}更高,考虑这可能与进展期病灶琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)相关基因突变和肿瘤去分化有关,具体如何有待进一步研究。Naswa 等^[17]发现⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT 与¹⁸F-FDG PET/CT 对复发性 MTC 的灵敏度差异无统计学意义,仅在探测颈淋巴结复发时前者明显占优;而较早的研究提示¹⁸F-FDG 在探测复发性 MTC 时略优于⁶⁸Ga-DOTA-TATE^[16],NOC 与 TATE 的 SSTR 亚型亲和力不同可能是造成研究结果差异的主要原因。

有关胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic NEN, GEP-NEN)的研究发现,⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 对 G1、G2 级病灶的灵敏度很高(分别为 100%和 91%),¹⁸F-FDG PET/CT 则较低(分别为 17%和 43%);G1、G2a(Ki-67 3%~9%)及 G2b(Ki-67 10%~20%)级 NET 随其病理级别增高,⁶⁸Ga-DOTA-TATE SUV_{max} 减低,而¹⁸F-FDG SUV_{max} 升高^[23]。另有学者则提出,G2 级 pNET 对⁶⁸Ga-SSA 的摄取显著高于 G1 级肿瘤^[19,25]。Zhang 等^[21]将 GEP-NEN 分为 3 组,⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 对于分化良好的 A 组(Ki-67<10%)和 B 组(Ki-67≥10%)的灵敏度可达 78%以上,但对分化差的 C 组(Ki-67≥10%)灵敏度仅为 37.5%;¹⁸F-FDG PET/CT 对 A 组的灵敏度较低,但当 Ki-67≥10%时,其灵敏度迅速升高;该研究中 2 种显像剂的 SUV_{max} 分别与 NEN 的 Ki-67 存在明显的线性关系。有研究显示,在病理分级相同的病灶中,2 种显像剂的 SUV_{max} 存在差异^[12-13,19,23],但由于显像原理不同且 SUV_{max} 影响因素复杂,显像剂间 SUV_{max} 比较在此不做讨论。

有研究分析了同病例(病灶)2 种显像结果的一致性,两者均表现为阳性者以 G1、G2 级最为多见,G3 级与 NEC 相对较少;⁶⁸Ga-SSA 显像阳性而¹⁸F-FDG 显像阴性者,以 G1 级多见,G2 级其次,G3 级与 NEC 最少见;¹⁸F-FDG 显像阳性而⁶⁸Ga-SSA 显像阴性者,以 NEC 和 G3 级为主,少数为 G2 级,极少有 G1 级;由于联合显像具有较高的灵敏度,2 种显像结果均为阴性者少见,以分化较好的 G1、G2 级为主^[12,15,19-23,37]。

四、SSA 与 FDG 联合显像与 NEN 治疗选择

NEN 的治疗方案以手术切除为主,因病灶异质性大,对

于局部进展或远处转移的病例,常需辅以个体化的系统性综合治疗,但尚缺乏公认规范的治疗方案^[31]。联合显像可有效探测全身肿瘤负荷,进而准确判断疾病分期,全面评估原发灶及转移灶的 SSTR 表达水平与糖代谢水平,为制定系统性治疗策略提供依据。

多项研究已证实肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 是一种较为安全有效的 NEN 治疗方法^[38-39],可以显著改善非手术患者的临床症状,延长生存期^[40]。PRRT 利用⁹⁰Y-或¹⁷⁷Lu-DOTA-SSA 等与受体的高亲和性,使治疗性核素特异地浓聚于病灶,达到内照射治疗的目的。PRRT 适用于肿瘤细胞表面 SSTR 表达高、病灶暂不宜手术切除的 G1、G2 级 NET,特别是中肠来源的病灶;通常用于一线奥曲肽类药物治疗效果不佳的病例^[31,39]。⁶⁸Ga-SSA 显像可用作施行 PRRT 病例的筛选。NEN 全身化疗的指征尚在研究中,目前主要推荐将其用于 G3 级 NET 及 NEC 病例,或其他治疗后仍有病情进展的病例^[31]。¹⁸F-FDG 高摄取多与病灶的高增殖活性及强侵袭能力有关,提示预后较差,需要化疗或多方法联合使用^[41]。Has Simsek 等^[23]的研究中 59% 的病例的治疗策略在联合显像后得到改变,研究者推荐将化疗不仅应用于 G3 级 NET 及 NEC 治疗,对转移性的 G2 级 NET 也应考虑使用。Panagiotidis 等^[37]回顾了 104 例 NEN 病例,结果显示联合显像改变了其中 80.8% 的病例的治疗策略,作者认为¹⁸F-FDG 显像对 G1、G2 级 NET 的临床决策意义较小;但作为⁶⁸Ga-SSA 显像的补充,¹⁸F-FDG 显像对于分化差的 NEN 有重要的临床决策意义。Partelli 等^[19]则认为联合显像并未对治疗选择产生重要影响。造成结果差异的原因可能在于研究病例数量有限,各研究纳入病例的病理分级及研究类型(前瞻性与回顾性)有差异。

五、SSA 与 FDG 联合显像与 NEN 随访及预后判断

联合显像对 NEN 治疗后随访及预后判断也有重要意义。Oh 等^[22]比较了 25 例患者 PRRT 前后联合显像的结果,发现基线结果不同的病例,PRRT 前后联合显像的 SUV_{max} 变化趋势也存在差异,证实 PRRT 更适于 SSA 显像阳性的病例,而 SSA 显像阴性的 FDG 高摄取病灶在治疗后出现了病情进展。Nilica 等^[14]对接受 PRRT 的病例进行联合显像随访发现,PRRT 后部分病例出现¹⁸F-FDG 显像转阳性或 SUV_{max} 明显升高,提示疾病进展和预后不良;G1、G2 级 NET 可能在随访中出现¹⁸F-FDG 显像阳性,故建议在治疗前后进行联合显像,特别是对治疗后⁶⁸Ga-SSA 显像提示疾病进展的病例,进行¹⁸F-FDG 显像能为临床决策提供有效的补充信息。

Bahri 等^[42]对 38 例转移性 GEP-NEN 病例进行了长期随访,结果显示¹⁸F-FDG 显像阳性病例的预后明显较阴性者差,¹⁸F-FDG 显像 SUV_{max} 靶本比(病灶 SUV_{max}/正常肝组织 SUV_{max}) 大于 2.5 是转移性 GEP-NEN 的不良预后因子。Sharma 等^[18]认为,⁶⁸Ga-DOTA-NOC SUV_{max} 是预测 G1、G2 级 NET 病例无进展生存期的独立阳性预测因子,优于¹⁸F-FDG SUV_{max} 及传统的临床病理学要素。综合联合显像对 NEN 的应用价值,Chan 等^[43]提出了基于 PET/CT 的 NEN 分级标准,以联合显像结果及 2 种显像结果的匹配情况、肿瘤负荷为主要分级参考,将 NEN 划分为 P0~P5 级,结果提示基于 PET/CT 的 NET 等级与治疗选择和预后情况有良好的相关

性,分级越高,预后越差,越需要更积极的治疗方法,但该结果仍需大样本研究数据支持。此外,部分联合显像研究还提示病灶平均 SUV (mean standardized uptake value, SUV_{mean})、病灶总糖酵解 (total lesion glycolysis, TLG)、肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV)、病灶总 SSTR 表达等可以为 NEN 诊治提供更多有效信息^[20]。

六、总结及展望

SSA 与 FDG 联合显像在 NEN 的病灶筛查、分级分期、治疗选择、疗效监测及预后判断等中均显示出良好的应用价值,弥补了常规影像学检查的不足及病理活检的局限性。与单一显像剂显像相比,联合显像对 NEN 病灶检出更全面,分期评估及引导活检更准确,指导治疗选择及预后判断更可靠。但目前进行的联合显像研究相对较少,病例数量有限;各研究相对独立,缺乏统一的显像、报告、随访等标准;对于高异质性病灶,联合显像与病理的对照研究尚需进一步探讨。当前的结果需后续多中心、大样本的前瞻性研究进行验证与补充。此外,联合显像需要的经济和时间投入较多,且会增加患者受照剂量,故检查前需要与临床医师和患者进行充分沟通与协调。未来要进一步探索联合显像的适应证,并对 PET/CT 扫描参数进行调整(如降低 CT 管电流、适当降低显像剂剂量、延长图像采集时间等),在保证诊断图像质量的基础上尽可能降低患者受照剂量^[44]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(12): 1770-1786. DOI:10.1038/s41379-018-0110-y.
- [2] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1335-1342. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [3] Wang YH, Lin Y, Xue L, et al. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a single-institution analysis (1995-2012) in South China [J]. *BMC Endocr Disord*, 2012, 12: 30. DOI:10.1186/1472-6823-12-30.
- [4] Basu S, Sirohi B, Shrikhande SV. Dual tracer imaging approach in assessing tumor biology and heterogeneity in neuroendocrine tumors: its correlation with tumor proliferation index and possible multifaceted implications for personalized clinical management decisions, with focus on PRRT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(8): 1492-1496. DOI:10.1007/s00259-014-2805-8.
- [5] Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(9): 837-860. DOI:10.1080/14737140.2018.1496822.
- [6] Qian ZR, Li T, Ter-Minassian M, et al. Association between somatostatin receptor expression and clinical outcomes in neuroendocrine tumors [J]. *Pancreas*, 2016, 45(10): 1386-1393. DOI:10.1097/MPA.0000000000000700.
- [7] Fani M, Nicolas GP, Wild D. Somatostatin receptor antagonists for imaging and therapy [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(Suppl 2): 61S-

- 66S. DOI:10.2967/jnumed.116.186783.
- [8] 于江媛, 李洁, 李囡, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤患者⁹⁹Tc^m-HYNIC-TOC SPECT 与⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 显像的对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(4): 289-292. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.04.013.
- Yu JY, Li J, Li N, et al. An inpatient comparison of ⁹⁹Tc^m-HYNIC-TOC imaging and ⁶⁸Ga-DOTA-TATE imaging on patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(4): 289-292. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.04.013.
- [9] 朱华, 于江媛, 李囡, 等. ⁶⁸Ga-DOTA-TATE 的制备及在神经内分泌肿瘤显像中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(6): 487-491. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.016.
- Zhu H, Yu JY, Li N, et al. Preparation of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE and its clinical trial in neuroendocrine tumor [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(6): 487-491. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.016.
- [10] 沈国华, 周惠君, 邓候富, 等. ⁶⁸Ga 标记的 SSR 靶向多肽 PET/CT 显像的研究进展及其在神经内分泌肿瘤中的初步应用[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2015, 39(1): 75-79. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.016.
- Shen GH, Zhou HJ, Deng HF, et al. Advances of ⁶⁸Ga-labelled SSR-targeted peptides (DOTA-TOC, -TATE, -NOC) PET/CT imaging and its preliminary application in neuroendocrine tumors [J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2015, 39(1): 75-79. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.016.
- [11] Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, et al. Comparison of the pharmacokinetics of ⁶⁸Ga-DOTATOC and [¹⁸F]-FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for ⁹⁰Y-DOTA-TOC therapy [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33(10): 1115-1122. DOI:10.1007/s00259-006-0110-x.
- [12] Kayani I, Bomanji JB, Groves A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-D Phe1, Tyr3-octreotate) and ¹⁸F-FDG [J]. Cancer, 2008, 112(11): 2447-2455. DOI:10.1002/encr.23469.
- [13] Naswa N, Sharma P, Gupta SK, et al. Dual tracer functional imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors using ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET-CT and ¹⁸F-FDG PET-CT: competitive or complementary? [J]. Clin Nucl Med, 2014, 39(1): e27-e34. DOI:10.1097/RLU.0b013e31827a216b.
- [14] Nilica B, Waitz D, Stevanovic V, et al. Direct comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-TOC and ¹⁸F-FDG PET/CT in the follow-up of patients with neuroendocrine tumour treated with the first full peptide receptor radionuclide therapy cycle [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(9): 1585-1592. DOI:10.1007/s00259-016-3328-2.
- [15] Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al. A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors [J]. J Nucl Med, 2009, 50(12): 1927-1932. DOI:10.2967/jnumed.109.066639.
- [16] Conry BG, Papanthasiou ND, Prakash V, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(1): 49-57. DOI:10.1007/s00259-009-1204-z.
- [17] Naswa N, Sharma P, Suman Kc S, et al. Prospective evaluation of ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET-CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: comparison with ¹⁸F-FDG PET-CT [J]. Nucl Med Commun, 2012, 33(7): 766-774. DOI:10.1097/MNM.0b013e3283541157.
- [18] Sharma P, Naswa N, Kc SS, et al. Comparison of the prognostic values of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(12): 2194-2202. DOI:10.1007/s00259-014-2850-3.
- [19] Partelli S, Rinzivillo M, Maurizi A, et al. The role of combined ⁶⁸Ga-DOTANOC and ¹⁸F-FDG PET/CT in the management of patients with pancreatic neuroendocrine tumors [J]. Neuroendocrinology, 2014, 100(4): 293-299. DOI:10.1159/000368609.
- [20] Chen SH, Chang YC, Hwang TL, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC and ¹⁸F-FDG PET/CT for identifying the primary lesions of suspected and metastatic neuroendocrine tumors: a prospective study in Taiwan [J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(6): 480-487. DOI:10.1016/j.jfma.2017.07.007.
- [21] Zhang P, Yu J, Li J, et al. Clinical and prognostic value of PET/CT imaging with combination of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2018, 2018: 2340389. DOI:10.1155/2018/2340389.
- [22] Oh S, Prasad V, Lee DS, et al. Effect of peptide receptor radionuclide therapy on somatostatin receptor status and glucose metabolism in neuroendocrine tumors: intraindividual comparison of Ga-68 DOTANOC PET/CT and F-18 FDG PET/CT [J]. Int J Mol Imaging, 2011, 2011: 524130. DOI:10.1155/2011/524130.
- [23] Has Simsek D, Kuyumcu S, Turkmen C, et al. Can complementary ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? [J]. J Nucl Med, 2014, 55(11): 1811-1817. DOI:10.2967/jnumed.114.142224.
- [24] Chang CA, Pattison DA, Tohill RW, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in paraganglioma and pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity [J]. Cancer Imaging, 2016, 16(1): 22. DOI:10.1186/s40644-016-0084-2.
- [25] Cingarlini S, Ortolani S, Salgarello M, et al. Role of combined ⁶⁸Ga-DOTATOC and ¹⁸F-FDG positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic workup of pancreas neuroendocrine tumors [J]. Pancreas, 2017, 46(1): 42-47. DOI:10.1097/MPA.0000000000000745.
- [26] Mukherjee A, Agarwal KK, Bal C, et al. FDG DOTANOC mismatch in *in vivo* characterization and grading of neuroendocrine tumor [J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(12): e511-e513. DOI:10.1097/RLU.0000000000001399.
- [27] Szajer J, Yung G, Russo R, et al. Adrenocorticotrophic hormone-secreting neuroendocrine tumor of the rectum demonstrated on ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET imaging [J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(10): 773-775. DOI:10.1097/RLU.0000000000001775.
- [28] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of tumors of the digestive system [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010: 322-326.
- [29] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2015: 63-79.
- [30] Lloyd RV, Osamaru RY, Klöppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017: 210-239.
- [31] Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³] octreotate

- in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(16):4617-4624. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2743.
- [32] Luo G, Javed A, Strosberg JR, et al. Modified staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society systems[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(3): 274-280. DOI:10.1200/JCO.2016.67.8193.
- [33] Rozenblum L, Mokrane FZ, Yeh R, et al. The role of multimodal imaging in guiding resectability and cytoreduction in pancreatic neuroendocrine tumors: focus on PET and MRI[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(7): 2474-2493. DOI: 10.1007/s00261-019-01994-5.
- [34] 王玲, 胡桂兰, 乔真, 等. 神经内分泌肿瘤转移灶 PET/CT 生长抑素受体显像特点分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(3): 132-136. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.002.
- Wang L, Hu GL, Qiao Z, et al. Analysis of characteristics of somatostatin receptor PET/CT imaging in neuroendocrine tumor metastasis[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(3): 132-136. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.002.
- [35] 臧士明, 艾书跃, 姚晓晨, 等. ^{18}F -FDG 及 ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT 对 G3 神经内分泌肿瘤的对比比较[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(4): 202-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.003.
- Zang SM, Ai SY, Yao XC, et al. Comparison of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT on the diagnosis of G3 neuroendocrine neoplasm[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(4): 202-206. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.003.
- [36] Waseem N, Aparici CM, Kunz PL. State of the art: evaluating the role of theranostics in G3 neuroendocrine neoplasms [J]. J Nucl Med, 2019, 60(7): 882-891. DOI:10.2967/jnumed.118.217851.
- [37] Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the impact of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med, 2017, 58(1): 91-96. DOI:10.2967/jnumed.116.178095.
- [38] Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Highly favourable outcomes with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for metastatic rectal neuroendocrine neoplasia (NEN) [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(3): 718-727. DOI:10.1007/s00259-018-4196-8.
- [39] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors[J]. New Engl J Med, 2017, 376(2): 125-135. DOI:10.1056/NEJMoa1607427.
- [40] 王环宇, 吕洋, 许雪峰. 肽受体放射性核素治疗在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的应用进展[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(7): 763-766. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.07.022.
- Wang HY, Lyu Y, Xu XF. Application of peptide receptor radionuclide therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor[J]. Chin J Dig Surg, 2018, 17(7): 763-766. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.07.022.
- [41] Strosberg JR. Systemic treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETS): current approaches and future options[J]. Endocr Pract, 2014, 20(2): 167-175. DOI:10.4158/EP13262.RA.
- [42] Bahri H, Laurence L, Edeline J, et al. High prognostic value of ^{18}F -FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation[J]. J Nucl Med, 2014, 55(11): 1786-1790. DOI:10.2967/jnumed.114.144386.
- [43] Chan DL, Pavlakis N, Schembri GP, et al. Dual somatostatin receptor/FDG PET/CT imaging in metastatic neuroendocrine tumours: proposal for a novel grading scheme with prognostic significance[J]. Theranostics, 2017, 7(5): 1149-1158. DOI:10.7150/thno.18068.
- [44] 李玉豪, 戚忠智, 蒋丽莎, 等. PET/CT 所致有效剂量[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(8): 568-572. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.08.012.
- Li YH, Qi ZZ, Jiang LS, et al. The effective dose of PET/CT[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(8): 568-572. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.08.012.

(收稿日期:2019-06-04)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(注明批准文件号)及受试对象的知情同意书。

本刊编辑部